

**H8-291065A**

**<Partial English Translation>**

**Page 2:**

[0003] On the other hand, attempts have also been made to prepare the ophthalmic solutions and intraocular irrigating solutions containing an organic amine. For example, there have been disclosed the methods in which an alkanolamine such as monoethanolamine, diethanolamine or triethanolamine is formulated into ophthalmic solutions containing a sulfa drug to enable the sulfa drug to be solubilized as well as to enhance the antiseptic property of the ophthalmic solution (Japanese Patent Publication No. 1-29170, Japanese Laid-open Patent Publication No. 59-89616 and Japanese Laid-open Patent Publication No. 61-12617). In addition, there have been disclosed the ophthalmic solutions containing diclofenac sodium into which tromethamine or a homologue thereof having 10 or less carbon atoms is formulated as a preservative and a stabilizer (Japanese Laid-open Patent Publication No. 62-242617 and Japanese Laid-open Patent Publication No. 62-242618), and the intraocular irrigating solutions containing chondroitin sulfate into which 4-(2-hydroxyethyl)-1-(2-sulfoethyl)-piperazine (hereinafter referred to as "HEPES") is formulated (PCT WO87/00753 and U.S. Pat. No. 4725586).

**Pages 2-3:**

[0009] Preferred examples of the organic amines to be used in the ophthalmic solution of the present invention include alkanolamines, such as tromethamine, monoethanolamine, diethanolamine and triethanolamine; sulfoalkylpiperazines

such as HEPES, 1,4-bis(2-sulfoethyl)piperazine (hereinafter referred to as "PIPES"), 1,4-bis(3-sulfopropyl)piperazine (hereinafter referred to as "PIPPS") and 1,4-bis(4-sulfobutyl)piperazine (hereinafter referred to as "PIPBS"); sulfoalkylalkylenediamines such as N,N'-bis(3-sulfopropyl)-ethylenediamine (hereinafter referred to as "EDPS"), and the like, with tromethamine and HEPES being particularly preferable.

END

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-291065

(43)公開日 平成8年(1996)11月5日

(51)Int.Cl. <sup>e</sup> A 61 K 31/435	識別記号 ABL ABE	序内整理番号 F I A 61 K 31/435	技術表示箇所 ABL ABE
9/08		9/08	V
47/18		47/18	J
47/22		47/22	J

審査請求 未請求 請求項の数15 OL (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平7-94723

(22)出願日 平成7年(1995)4月20日

(71)出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(72)発明者 宮城 章吾

兵庫県神戸市東灘区向洋町中1丁目4番地  
129号棟903号室

(72)発明者 堀部 吉偉

大阪府東大阪市横沼町1丁目14番4号

(74)代理人 弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

(54)【発明の名称】 有機アミンを配合したプラノプロフェン点眼液

(57)【要約】

【構成】 本発明による点眼液は、有機アミンを配合したプラノプロフェン点眼液である。好ましい点眼剤は、0.1～5.0%の有機アミンを配合した0.01～0.5%プラノプロフェン点眼液である。有機アミンの濃度はより好ましくは0.5～2.5%である。有機アミンの好ましい例はトロメタミンまたは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ピペラジンである。防腐剤として0.002～0.01%の塩化ベンザルコニウムを配合したこともある。

【効果】 本発明によれば、配合変化を起さず、安定性に優れ、かつ、眼に対しての刺激性の少ない点眼液であり、プラノプロフェンを主薬とする点眼液を提供することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有機アミンを配合したプラノプロフェン点眼液。

【請求項2】 0.1～5.0%の有機アミンを配合した0.01～0.5%プラノプロフェン点眼液。

【請求項3】 有機アミンの濃度が0.5～2.5%である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項4】 有機アミンの濃度が2.0%である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項5】 有機アミンがトロメタミンまたは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ピペラジンである請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項6】 有機アミンがトロメタミンである請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項7】 有機アミンがトロメタミンで、その濃度が0.5～2.5%である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項8】 有機アミンがトロメタミンで、その濃度が2.0%である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項9】 プラノプロフェンの濃度が0.1%である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項10】 防腐剤として0.002～0.01%の塩化ベンザルコニウムを配合した請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項11】 防腐剤として0.005%の塩化ベンザルコニウムを配合した請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項12】 pHが6.5～8.5である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項13】 pHが7.6～8.0である請求項2記載のプラノプロフェン点眼液。

【請求項14】 有機アミンとして0.1～5.0%のトロメタミン、防腐剤として0.002～0.01%の塩化ベンザルコニウムを配合し、pHが6.5～8.5である0.01～0.5%プラノプロフェン点眼液。

【請求項15】 有機アミンとして2.0%のトロメタミン、防腐剤として0.005%の塩化ベンザルコニウムを配合し、pHが7.6～8.0である0.1%プラノプロフェン点眼液。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は有機アミンを配合したプラノプロフェン点眼液に関するものであって、その点眼液は配合変化を起さないこと、安定性に優れていることおよび刺激が少ないと特徴としている。

## 【0002】

【従来の技術】 プラノプロフェンはプロピオニ酸系の酸性非ステロイド系抗炎症化合物であり、眼科用としては

外眼部および前眼部における角結膜炎等の炎症疾患に対して有用で、点眼液の形態で実用に供されている。プラノプロフェンは眼に対する刺激性があり、点眼液を処方する上で刺激性を抑えるため種々の試みがなされている。例えば、ホウ酸を配合する方法(特開昭60-184013号公報)、炭酸塩を配合する方法(特開平5-186349号公報)および酢酸イオンを配合する方法(特開平7-17863号公報)等が提案されている。

【0003】一方、有機アミンを含む点眼液や眼内灌流液の調製も試みられている。例えば、サルファ剤を含有した点眼液にモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミンを配合することで、サルファ剤の可溶化を可能にし、防腐力を高める方法が開示されている(特公平1-29170号公報、特開昭59-89616号公報、特開昭61-12617号公報)。また、防腐剤および安定化剤としてトロメタミンまたは炭素原子が10個以下の同族体を配合したジクロフェナックナトリウム点眼液(特開昭62-242617号公報、特開昭62-242618号公報)、および4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ピペラジン(以下、HEPESとする)を配合したコンドロイチン硫酸含有の眼内灌流液(国際特許WO87/00753号公開公報、米国特許4725586号公報)も開示されている。

【0004】しかしながら、プラノプロフェンを主薬とした点眼液において、有機アミンを配合した製剤の報告はない。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 優れた安定性を有し、眼に対する刺激性のより少ない、プラノプロフェンを主薬とした点眼液を見いだすことは非常に興味ある課題である。

【0006】本発明の目的は、配合変化を起さず、安定性に優れ、かつ、眼に対する刺激性の少ない点眼液であり、プラノプロフェンを主薬とする点眼液を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、安定性に優れ、眼に対する刺激性が少ないプラノプロフェン点眼液を見いだすために、種々処方検討を行った。その結果、トロメタミンやHEPES等の有機アミンを配合することで、配合変化を起さず安定性に優れた、かつ、眼刺激性の少ない点眼液を調製できることを見いだした。

## 【0008】

【発明の開示】 本発明は、有機アミンを配合したプラノプロフェンを主薬とする点眼液(以下、本発明点眼液とする)に関するものである。

【0009】本発明点眼液に用いられる有機アミンとは、トロメタミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミ

ン；HEPES、1, 4-ビス(2-スルホエチル)ピペラジン(以下、PIPESとする)、1, 4-ビス(3-スルホプロピル)ピペラジン(以下、PIPPSとする)、1, 4-ビス(4-スルホブチル)ピペラジン(以下、PIPBSとする)等のスルホアルキルピペラジン；N, N'-ビス(3-スルホプロピル)エチレンジアミン(以下、EDPSとする)等のスルホアルキルアルキレンジアミンなどが好ましく、特にトロメタミンやHEPESが好ましい。

【0010】有機アミンの使用濃度は適宜選択できるが、トロメタミンやHEPESであれば、0.1～5.0%、その中でも0.5～2.5%、特に2.0%が好ましい。

【0011】本発明点眼液の主薬であるプラノプロフェンの使用濃度は症状に応じて適宜選択できるが、0.01～0.5%、特に0.1%が好ましい。

【0012】また、本発明点眼液には必要に応じて防腐剤が配合される。防腐剤としては、点眼液に汎用されるものを用いることができるが、特に塩化ベンザルコニウムが好ましく、その使用濃度は0.002～0.01%、特に0.005%が好ましい。

【0013】本発明点眼液のpHは、眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、6.5～8.5の範囲が好ましく、特に眼刺激性の点から7.6～8.0の範囲が好ましい。

【0014】なお、本発明における各成分の濃度は重量% (w/v) を示す。

【0015】プラノプロフェンは眼科用としては外眼部および前眼部における角結膜炎等の炎症疾患に対して有用で、点眼液の形態で実用に供されている。プラノプロフェンは眼に対する刺激性のため眼痛作用を有しており、刺激性を抑えるために種々の試みがなされている(特開昭60-184013号公報、特開平5-186349号公報、特開平7-17863号公報)が、より刺激の少ない点眼液の開発が望まれている。

【0016】一方、有機アミンを含むサルファ剤含有点眼液(特公平1-29170号公報、特開昭59-89616号公報、特開昭61-12617号公報)、ジクロフェナックナトリウム点眼液(特開昭62-242617号公報、特開昭62-242618号公報)およびコンドロイチン硫酸含有の眼内灌流液(国際特許WO87/00753号公開公報、米国特許4725586号公報)が開示されているが、有機アミンを配合したプラノプロフェン点眼液の報告はない。

【0017】そこで、本発明者等は、安定性に優れ、眼に対する刺激性のより少ないプラノプロフェン点眼液を見いだすために、有機アミンを配合した処方の製剤で種々検討を行った。

【0018】その結果、詳細なデータについては実施例

および発明の効果の項で述べるが、本発明点眼液は配合変化を起さず、プラノプロフェンの残存率もよく、さらにpHの変動のない、かつ、眼刺激性の少ない点眼液であり、プラノプロフェンを主薬とする点眼液として有用であることが認められた。

【0019】本発明点眼液の一般的な調製法としては次のものが挙げられる。滅菌精製水に有機アミンを加え、攪拌しながらプラノプロフェンを加え完全に溶解する。そこへ、防腐剤を加え溶解し、塩酸あるいは水酸化ナトリウムでpHを調整した後、最後に濾過滅菌して本発明点眼液を得る。

【0020】また、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(以下、ポリソルベート80とする)、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等の安定化剤などを必要に応じて有機アミンとともに必要量加えることができる。

【0021】以下に、本発明点眼液の製剤処方例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0022】

##### 【実施例】

##### 【製剤例】

##### 参考例

滅菌精製水(80ml)にホウ酸(1.6g)、ホウ酸ナトリウム(0.8g)、ポリソルベート80(0.1g)およびエデト酸ナトリウム(0.01g)を加え、攪拌しながらプラノプロフェン(100mg)を加え完全に溶解する。そこへ塩化ベンザルコニウム(5mg)を加え溶解し、塩酸あるいは水酸化ナトリウムを適量加えてpH7.6とした後、滅菌精製水を加えて全量を100mlとし、この無色透明な溶液を最後に濾過滅菌して、0.1%プラノプロフェン点眼液を調製し、参考製剤1とした。

【0023】次に、プラノプロフェンの濃度を0.1%に固定し、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム2水和物、リン酸水素二ナトリウム1/2水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート80、エデト酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムの各濃度を表1に示す値になるように設定し、上記と同様の方法にて参考製剤2～参考製剤5を調製した。

【0024】なお、表1中、参考例の各成分の数字は重量% (w/v) を示し、製剤の外観は濾過滅菌前の溶液の状態について下記の基準で示す。

【0025】《外観》 +：白濁、 -：無色透明

【表1】

重量% (w/v)

	参考 製剤1	参考 製剤2	参考 製剤3	参考 製剤4	参考 製剤5
ホウ酸	1.6	1.6	---	---	---
ホウ酸ナトリウム	0.8	0.8	---	---	---
炭酸ナトリウム	---	---	0.36	---	---
酢酸	---	---	---	0.035	---
リン酸二水素カリウム	---	---	0.72	---	---
リン酸二水素ナトリウム・2水素	---	---	---	---	0.31
リン酸二水素ナトリウム・12水素	---	---	---	2.5	0.72
塩化ナトリウム	---	---	0.18	---	0.59
ポリソルベート80	0.1	---	0.1	0.1	0.1
エデト酸ナトリウム	0.01	---	0.01	0.01	0.01
プラノプロフェン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
外観	-	+	-	-	-
pH	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6

表1から明らかなように、ホウ酸、ホウ酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを含んだ処方の製剤では、ポリソルベート80およびエデト酸ナトリウムが配合されていないと配合変化が生じて白濁が認められた。また、この白濁液を濾過滅菌するとプラノプロフェンの含有量が減少した。

#### 【0026】実施例

滅菌精製水(80ml)にトロメタミン(2g)を加え、攪拌しながらプラノプロフェン(100mg)を加え完全に溶解する。そこへ塩化ベンザルコニウム(5mg)を加え溶解し、塩酸あるいは水酸化ナトリウムを適量加えてpH7.6とした後、滅菌精製水を加えて全量を100mlとし、この無色透明な溶液を最後に濾過滅\*

\* 菌して、0.1%プラノプロフェン点眼液を調製し、製剤1とした。

【0027】次に、プラノプロフェンおよび塩化ベンザルコニウムの濃度をそれぞれ0.1%および0.005%に固定し、トロメタミン、HEPES、塩化ナトリウム、ポリソルベート80およびエデト酸ナトリウムの各濃度を表2に示す値になるように設定し、上記と同様の方法にて製剤2～製剤9を調製した。

【0028】なお、表2中、実施例の各成分の数字は重量% (w/v) を示し、製剤の外観は濾過滅菌前の溶液の状態について下記の基準で示す。

【0029】《外観》 +：白濁、 -：無色透明

【表2】

重量% (w/v)

	製剤 1	製剤 2	製剤 3	製剤 4	製剤 5	製剤 6	製剤 7	製剤 8	製剤 9
トロメタミン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	0.5	1.0	---
HEPES	---	---	---	---	---	---	---	---	2.0
塩化ナトリウム	---	---	---	---	---	---	0.68	0.45	0.5
ポリソルベート80	---	---	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
エデト酸ナトリウム	---	---	---	---	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
プラノプロフェン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
外観	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7.6	8.0	7.6	8.0	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6

表2から明らかなように、トロメタミンおよび塩化ベンザルコニウムを含んだ処方の製剤では、ポリソルベート80およびエドト酸ナトリウムの配合の有無に関係なく白濁は認められず無色透明の溶液であり、本発明点眼液は配合変化を起さないことが判った。

## 【0030】

## 【発明の効果】

## 【製剤特性試験】

1) 安定性試験I (プラノプロフェンの残存率への影響)

本発明点眼液の安定性を検討するため、主薬であるプラノプロフェンの残存率を以下に示す方法で検討した。

【0031】(実験方法) 点眼液をポリエチレン製点眼容器に充填し、温度40℃、湿度75%の下で2ヶ月保存した後、溶液中のプラノプロフェン量を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。

【0032】(結果) 表3に、実験結果の一例として、トロメタミンを含んだ処方の製剤(製剤1、製剤2、製剤3、製剤4)、ホウ酸を含んだ処方の製剤(参考製剤1)におけるプラノプロフェンの残存率を示す。

## 【0033】

## 【表3】

	残存率
製剤1	98.6%
製剤2	99.9%
製剤3	98.7%
製剤4	100.2%
参考製剤1	94.9%

表3から明らかなように、トロメタミンを含んだ処方の製剤では上記条件下において残存率は98%以上であって、プラノプロフェンの残存率への影響は認められなかった。

【0034】2) 安定性試験II (保存時のpHへの影響)

本発明点眼液の安定性を検討するため、保存時のpH変動を以下に示す方法で検討した。

【0035】(実験方法) 点眼液をポリエチレン製点眼容器に充填し、温度60℃で2週間保存した後、溶液のpHを測定した。

【0036】(結果) 表4に、実験結果の一例として、トロメタミンを含んだ処方の製剤(製剤1、製剤2、製剤3、製剤4、製剤5)、炭酸ナトリウムおよびリン酸二水素カリウムを含んだ処方の製剤(参考製剤3)におけるpHの変動を示す。

## 【0037】

## 【表4】

	pH	
	保存前	→ 保存後
製剤1	7.6	→ 7.6
製剤2	8.0	→ 8.0
製剤3	7.6	→ 7.6
製剤4	8.0	→ 8.0
製剤5	7.6	→ 7.6
参考製剤3	7.6	→ 9.0

表4から明らかなように、トロメタミンを含んだ処方の製剤では上記条件下においてpHの変動は認められなかった。

【0038】1) および2) の結果より、本発明点眼液が優れた安定性を有していることが明らかになった。

## 【0039】3) 眼刺激性試験

本発明点眼液の安全性を検討するため、ヒトの眼における刺激性について以下に示す方法で検討した。

【0040】(実験方法) 点眼液を健康男子5~10名に点眼し、刺激の程度を表5に示す判定基準で評価し、その点数の平均値を刺激度として刺激の指標とした。

## 【0041】

## 【表5】

刺激の程度	点数
刺激を感じない	0
少し刺激を感じる	1
刺激を感じる	2
強い刺激を感じる	3

(結果) 表6に、実験結果の一例として、トロメタミンを含んだ処方の製剤(製剤1、製剤2、製剤3、製剤5、製剤9)、酢酸およびリン酸水素二ナトリウム1/2水和物を含んだ処方の製剤(参考製剤4)、リン酸二水素ナトリウム1/2水和物およびリン酸水素二ナトリウム1/2水和物を含んだ処方の製剤(参考製剤5)における刺激度を示す。

## 【0042】

## 【表6】

	刺激度
製剤 1	0. 6
製剤 2	0. 4
製剤 3	1. 0
製剤 5	0. 0
製剤 9	0. 25
参考製剤4	1. 8
参考製剤5	1. 6

表6から明らかなように、トロメタミンまたはH E P E Sを含んだ処方の製剤では刺激度は1以下であって眼刺激はほとんど認められず、本発明点眼液が眼刺激性の少ない点眼液であることが明らかになった。

【0043】以上のことから、本発明点眼液は配合変化を起さず、安定性に優れ、かつ、眼に対しての刺激性の少ない点眼液であり、プラノプロフェンを主薬とする点眼液として有用であることが認められた。